



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome do Choque Tóxico: a propósito de um caso clínico

Maria Saturnino Mateiro Silva Garrotes

Julho 2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome do Choque Tóxico: a propósito de um caso clínico

Maria Saturnino Mateiro Silva Garrotes

Orientado por:

Dra. Bárbara Matos Águas

Julho 2019

Resumo

A Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico representa uma doença invasiva e mediada por toxinas bacterianas causada, na maior parte dos casos, por *Streptococcus* do grupo A de Lancefield. As toxinas produzidas pelas bactérias actuam como super-antigénios, produzindo uma resposta imune exagerada. Apesar de rara, apresenta uma mortalidade muito elevada, que pode chegar aos 70%. O diagnóstico desta síndrome, em especial na população pediátrica, pode ser um desafio, uma vez que os sinais e sintomas que a definem são muito inespecíficos e pouco sensíveis. Além disso, a evolução da doença para um quadro de choque pode ocorrer em poucas horas, caso a terapia antibiótica e de suporte não seja iniciada precocemente.

O caso clínico descrito neste trabalho corresponde a uma criança, previamente saudável e sem fatores de risco para doença invasiva, que desenvolve uma Síndrome do Choque Tóxico, com evolução rápida para choque e com várias complicações ao longo do internamento.

Devido à gravidade desta patologia, o diagnóstico precoce é essencial e, uma vez que nem todos os doentes apresentam todos os critérios à admissão, um índice de suspeição elevado é necessário para que esta síndrome seja detetada atempadamente.

Palavras-chave: Síndrome do Choque Tóxico, *Streptococcus* do grupo A, super-antigénios, cuidados intensivos

Abstract

Streptococcal Toxic Shock Syndrome is an invasive toxin-mediated disease, caused by Group A *Streptococcus*. The toxins produced by the bacteria act as superantigens, producing an exuberant immune response. Although it's rare, this disease has a high mortality rate, which can reach 70%. The diagnosis of this syndrome, especially in pediatric patients, can be a challenge, since the signs and symptoms are nonspecific and not very sensitive. Furthermore, the evolution to shock may occur within a few hours if the antibiotic and the supportive therapy are not started early.

The clinical case described in this master thesis corresponds to a previous healthy child, without risk factors for invasive disease, who develops a Toxic Shock Syndrome

with rapid onset and evolution and with several complications throughout the hospitalization.

Because of the severity of this syndrome, the early diagnosis is essential and, since not all of the patients present with the full diagnosis criteria, a high index of suspicion is necessary to recognize this disease in the early stages.

Key-words: Toxic Shock Syndrome, Group A Streptococcus, superantigens, intensive care

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

Índice

Resumo	3
Abstract	3
Introdução.....	7
Considerações gerais	7
Apresentação clínica	8
Diagnóstico	8
Diagnóstico Diferencial.....	10
Tratamento.....	11
Prognóstico	12
Caso Clínico	13
Discussão.....	17
Agradecimentos	19
Bibliografia.....	20

Acrónimos e Siglas

APTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome
CK – Creatinina Quinase
CTFF – Capacidade Total de Fixação do Ferro
DNase-B - Anti-desoxiribonuclease B
HGM – Hemoglobina Globular Média
HSM – Hospital de Santa Maria
INR – Razão Normalizada Internacional
LDH – Lactato Desidrogenase

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade
MHC – Complexo Maior de Histocompatibilidade
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR – Proteína C Reativa
SCT – Síndrome do Choque Tóxico
SCTE - Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico
SPE - Exotoxinas pirogênicas estreptocócicas
TASO - Títulos de Anti-Estreptolisina O
TP – Tempo de protrombina
TSA – Teste de Sensibilidade aos Antibióticos
UCIPED – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos
VGM – Volume Globular Médio
VS – Velocidade de Sedimentação

Introdução

Considerações gerais

O Síndrome do Choque Tóxico (SCT) é uma síndrome rara e que se caracteriza-se por um quadro agudo de choque e falência multiorgânica, mediado por toxinas. Representa uma das manifestações mais graves do espectro das doenças causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo A. A patogênese desta síndrome depende das toxinas produzidas pelas bactérias, que atuam como superantígenos e têm a capacidade de desencadear uma resposta imunológica exagerada e não convencional, com ativação excessiva de linfócitos T e liberação de citocinas inflamatórias. As manifestações clínicas dependem, então, não só do foco inicial de infecção, mas também da ação das toxinas bacterianas.

O Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico (SCTE) é causado pela infecção invasiva por *Streptococcus pyogenes*, com choque e disfunção multiorgânica, rapidamente progressiva, muitas vezes sem foco inicial de infecção evidente. ^[1]

As toxinas associadas ao SCT estreptocócico são principalmente as exotoxinas pirogênicas estreptocócicas (SPE). Além disso, as bactérias possuem uma proteína de superfície, a Proteína M, que tem a capacidade de se ligar ao fibrinogênio e, assim, impedir a fagocitose e ativar os linfócitos T. As bactérias que expressam Proteína M1 e M3 parecem ter maior capacidade de produzir doença grave. ^[2]

A imunidade do indivíduo tem um papel importante no risco de desenvolvimento de doença invasiva, nomeadamente através da presença de anticorpos anti-SPE e anti-proteína M. A presença destes anticorpos mostrou uma diminuição do risco de evolução para doença estreptocócica invasiva, através do aumento da capacidade de fagocitose. Além disso, o haplotipo MHC classe II também se relaciona com a regulação de citocinas libertadas em resposta a superantígenos bacterianos, modulando, assim, a gravidade do quadro clínico. ^{[3][4]}

Apesar de crianças previamente saudáveis poderem ter esta síndrome, alguns fatores de risco estão já identificados. A varicela parece ser o principal fator predisponente na população pediátrica. A causa desta associação não se encontra bem estabelecida. No entanto, uma possível explicação é o desenvolvimento de uma porta de entrada para microrganismos através das lesões cutâneas provocadas pela varicela. ^[5]

Além disso, a imunossupressão por qualquer causa também predispõe as crianças a doença invasiva. Alguns autores também referem a existência de relação com a toma de anti-inflamatórios não esteroides, apesar de não existir informação suficiente que suporte esta teoria.

Nem sempre se deteta uma relação temporal entre uma infecção localizada, por exemplo uma amigdalite, e o desenvolvimento de SCTE. [6]

Apresentação clínica

Nem sempre é possível identificar o foco inicial de infecção por *Streptococcus pyogenes*, mas o desenvolvimento de doença invasiva está muitas vezes associado a uma patologia inicial, nomeadamente infecções virais ou bacterianas da orofaringe, celulite, miosite, fascíte necrotizante, entre outras. [7]

Cerca de 20% dos doentes apresenta um pródromo inespecífico de febre, calafrios, mialgias, náuseas, vômitos, diarreia e alterações cutâneas . A febre costuma ser o sintoma mais precoce. No entanto, em alguns doentes esta síndrome pode cursar com hipotermia. A isto segue-se um quadro abrupto de choque com falência multiorgânica e alterações da consciência. Aproximadamente 50% dos doentes encontra-se normotenso à apresentação, mas a evolução para um quadro hipotensivo pode desenvolver-se em poucas horas. [8]

É importante ter em conta que a apresentação clínica pode ser muito variável de criança para criança. Além disso, os critérios de diagnóstico desta síndrome, apesar de serem usados na Pediatria, foram desenvolvidos a partir de estudos em adultos e o quadro em crianças pode desenvolver-se de forma diferente. Devemos ter em conta que nas crianças e adolescentes, a hipotensão pode ocorrer mais tarde ou até mesmo num estadio “pré-terminal”. Isto acontece porque a reserva cardíaca e a frequência cardíaca basal é superior à verificada nos adultos. [9]

Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico desta síndrome estão descritos na tabela 1. O primeiro critério é o isolamento do microrganismo. Se a bactéria for isolada de um local normalmente estéril e o doente apresentar clínica sugestiva de doença estreptocócica invasiva, o diagnóstico de SCT é definitivo. Caso seja feito o isolamento a partir de uma

zona não estéril, como a orofaringe, mas o doente cumpra outros critérios de diagnóstico e não seja identificada outra etiologia que explique o quadro clínico, define-se como SCT provável.^[10]

I. Isolamento de <i>Streptococcus pyogenes</i> :
A. De um local normalmente estéril
B. De um local não estéril
II. Sinais e sintomas de infecção grave:
A. Hipotensão (PAS << 90mmHg em adultos ou < P5 para a idade em crianças)
B. >> 2 dos seguintes:
1. Lesão Renal Aguda
2. Coagulopatia
3. Envolvimento hepático
4. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
5. Rash macular generalizado, que pode ser descamativo
6. Necrose dos tecidos moles, incluindo fascíte necrotizante
Se cumprir os critérios IA + II – SCT definitivo
Se cumprir os critérios IB + II – SCT provável, se não for identificada outra etiologia.
Tabela 1: Definição de SCT Estreptocócico ^[10]

Ao contrário do que acontece no SCT Estafilocócico, as hemoculturas são quase sempre positivas (cerca de 90%) no SCT Estreptocócico.^[7] Para além do sangue, as culturas podem ser realizadas a partir de exsudados da orofaringe ou da pele.^[11]

Laboratorialmente, é comum haver elevação dos parâmetros inflamatórios, com leucocitose e aumento da Proteína C Reativa (PCR), elevação da Creatinina Quinase (CK), sugestivo de fascíte necrotizante e/ou miosite e, ainda, elevação da creatinina sérica, hemoglobinúria e hipoalbuminémia, que refletem lesão renal aguda.

Devem ser avaliados os parâmetros da coagulação, incluindo o tempo de protrombina (TP), tempo da tromboplastina parcial ativada (APTT), contagem de plaquetas e D- Dímeros.^[8]

A subida dos títulos de Anti-Estreptolisina O (TASO) tende a ser mais rápida no SCT com origem no trato respiratório superior. Por outro lado, nas infeções cutâneas, o anti-

desoxiribonuclease B (anti-DNAseB) sobe mais rapidamente. Este marcador pode auxiliar no diagnóstico nos casos em que as hemoculturas são negativas.^[12]

Exames imagiológicos podem ser necessários para avaliar o envolvimento de órgãos e tecidos, nomeadamente através de telerradiografia de tórax ou ressonância magnética / tomografia computadorizada dos tecidos moles.

Pode, ainda, ser necessário realizar uma punção lombar com análise e cultura do líquido céfalo-raquidiano, de forma a excluir etiologia meníngea.^[8]

O diagnóstico precoce é fundamental, uma vez que a implementação de tratamento adequado o mais cedo possível reduz a mortalidade e morbilidade destes doentes. No entanto, o diagnóstico pode atrasar-se nos doentes que não cumprem critérios de diagnóstico à apresentação. Alguns podem mesmo nunca vir a cumprir critérios ao longo de toda a evolução do quadro clínico. Assim sendo, um elevado grau de suspeição é essencial.^[13]

Diagnóstico Diferencial

Alguns dos diagnósticos diferenciais a considerar perante um quadro clínico semelhante ao já descrito são:

- Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico;
- Meningococcemia;
- Doença de Kawasaki;
- Sarampo;
- Necrólise epidérmica tóxica;
- Reações adversas a fármacos ou outros tóxicos;
- Eritema multiforme;
- Manifestação inaugural de Lúpus Eritematoso Sistémico;

Uma boa história clínica, incluindo análise do contexto epidemiológico, contactos, viagens e local de habitação do doente, é essencial quando se faz o diagnóstico diferencial.^{[8] [14]}

Tratamento

A maior dos doentes irá necessitar de internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPED). A reanimação agressiva com fluidoterapia deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico, pois a progressão para choque e falência multiorgânica ocorre de forma rápida. Por vezes a administração de inotrópicos e/ou vasopressores é necessária, bem como suporte ventilatório. ^[13]

É crucial a eliminação da fonte inicial de infeção, com desbridamento de feridas cutâneas infetadas, caso estas se verifiquem, ou remoção de corpos estranhos, como tampões ou dispositivos intra-uterinos, associados mais frequentemente à SCT Estafilocócica.

Deve ser iniciada antibioterapia empírica endovenosa que cubra *S. aureus* e *S. pyogenes*, já que estes são os principais agentes associados à SCT. Assim sendo, deverá optar-se por um beta-lactâmico, uma cefalosporina de 1ª geração e clindamicina. É importante ter em conta a prevalência de MRSA e introduzir vancomicina ou linezolida, caso se suspeite de infeção por esta bactéria. ^[15]

Após resultado das hemoculturas, deve ser confirmado o diagnóstico e descalada a antibioterapia consoante o agente em causa e o respetivo TSA. ^[16] Se o SCT Estreptocócico se confirmar, a penicilina será o antibiótico de primeira linha em associação com clindamicina. ^[17] A antibioterapia deve ser endovenosa e na dose máxima para o peso e idade da criança. ^[18] O uso da clindamicina está associado a melhores “outcomes” nos casos de SCT grave, uma vez que este antibiótico atua como inibidor das toxinas bacterianas. ^[19] Além disso, parece ter maior penetração tecidular e uma duração de efeito mais prolongada do que os beta-lactâmicos. ^[20] No entanto, a clindamicina não deve ser iniciada empiricamente em monoterapia devido à elevada resistência verificada pelo *Streptococcus* do grupo A a este antibiótico. ^[18] A duração do tratamento depende da evolução clínica de cada doente. A clindamicina deve ser mantida pelo menos durante 72 horas ou até o doente estar hemodinamicamente estável durante 24 horas seguidas. A penicilina é mantida durante um mínimo de 10 a 14 dias, podendo ter prolongada caso não haja melhoria clínica ao fim de 2 semanas de tratamento. No entanto, a duração ideal da antibioterapia é controversa e deve ser orientada consoante a evolução do doente. ^[21] ^[22]

Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, os corticoesteróides parecem conferir benefício e podem ser usados no tratamento da SCT, em associação à antibioterapia. ^[23]

Alguns estudos demonstram que a utilização destes fármacos pode levar a uma resolução mais rápida da hipotensão e da febre, caso sejam iniciados precocemente. No entanto, deve ter-se em conta o risco/benefício e avaliar caso a caso a necessidade de corticoterapia. [24]

Vários estudos demonstraram o benefício da utilização de imunoglobulina endovenosa como terapia adjuvante, uma vez que apresenta efeitos anti-inflamatórios e neutralizada as toxinas bacterianas. [17] [20] A dose utilizada habitualmente é a de uma toma única de 1-2g/kg por via endovenosa. [15] No entanto, ainda não existe evidência suficiente que suporte a recomendação e utilização de forma regular. [18] [20]

Apesar de vários estudos realizados, a plasmaferese não demonstrou ter utilidade no tratamento da SCTE. [25]

Prognóstico

O prognóstico da SCTE é, na maioria dos casos, reservado. A mortalidade desta síndrome ronda os 70%, valor muito superior ao verificado na SCT Estafilocócica. [8]

Um dos mais importantes fatores preditores de mortalidade é a presença concomitante de insuficiência respiratória. [26] Além disso, a infeção pelo Vírus Varicela-Zoster parece também associar-se a um maior número de complicações decorrentes da infeção invasiva por *Streptococcus* do Grupo A. Assim sendo, estes doentes requerem uma avaliação e tratamento mais apertados de forma a prevenir e reduzir a mortalidade. [5]

Outros fatores que conferem pior prognóstico são a idade avançada, a raça asiática ou melanodérmica, a presença de insuficiência hepática ou a presença de coagulopatia. [26]

Caso Clínico

Motivo de transferência: Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico (*Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A)

História da Doença Atual

Criança, sexo masculino, 19 meses, caucasiano. Gravidez vigiada, sem intercorrências, e parto distócico por ventosa às 39 semanas de gestação. Peso ao nascer de 4035 gramas. O período perinatal decorreu sem intercorrências e o desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor manteve-se sempre adequado. Tem história de bronquiolite aguda por vírus sincicial respiratório aos 2 meses, com necessidade de internamento, e 3 episódios de sibilância recorrente deste então. Em ambulatório está medicado com Salbutamol em SOS. Tem o plano nacional de vacinação atualizado e realizou a vacina anti-meningite B e anti-rotavírus. Sem antecedentes cirúrgicos e sem alergias conhecidas. Não tem antecedentes familiares relevantes. Vive com os pais e 2 irmãos mais velhos em zona urbana e frequenta o infantário.

Aparentemente assintomático até 3 dias antes do internamento, altura em que iniciou quadro de prostração de agravamento progressivo. Um dia antes do internamento inicia febre e dificuldade respiratória, motivo pelo qual recorreu ao serviço de urgência do Hospital da Luz. Negava tosse, rinorreia, pieira, odinofagia, recusa alimentar ou qualquer sintomatologia gastrointestinal ou genitourinária. A nível epidemiológico apurou-se que o pai apresentou quadro de odinofagia e febre, concomitante com o quadro clínico da criança. Além disso, reportou-se quadro de escarlatina no infantário, há 2 semanas atrás.

À observação no serviço de urgência do Hospital da Luz, encontrava-se muito prostrado, com tempo de reprefusão capilar de 6 segundos, extremidades frias e livedo reticular nos membros inferiores. Encontrava-se polipneico, com saturação periférica de oxigénio diminuída (88%) e hipotenso. Realizou oxigenoterapia com máscara de alto débito e 2 bólus de soro fisiológico, com melhoria ligeira do quadro. Analiticamente apresentava-se leucopénico (leucócitos 2790 u/L, 85% de neutrófilos), com alterações dos parâmetros de coagulação (INR 2.2, aPTT 50.3/29.0 segundos, fibrinogénio 611 mg/dL), D-dímeros superiores a 50, lesão renal aguda (ureia 62 mg/dL e creatinina 0.81 mg/dL) e PCR 34.4 mg/dL. Colheram-se hemoculturas que mais tarde se revelaram positivas para *Streptococcus* do grupo A e fez uma toma de Ceftriaxone 100 mg/kg.

Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Santa Maria por suspeita de choque séptico.

À entrada estava pálido, cianótico, com tempo de reperfusão capilar aumentado, extremidades frias e pulso periférico fraco. A temperatura axilar era de 38.0°C, estava normotenso, taquicárdico (175bpm), polipneico (75cpm), com saturação periférica de 100% (sob máscara de alto débito com reservatório) e tiragem subcostal. A auscultação pulmonar não apresentava fôvres aparentes e a auscultação cardíaca mostrou um sopro sistólico e atrito pericárdico. À palpação abdominal detetou-se hepatomegalia, 3 cm abaixo do rebordo costal direito. À observação da orofaringe, as amígdalas estavam hiperemiadas, edemaciadas e friáveis, sem exsudado.

Realizou pesquisa de *Streptococcus* do Grupo A na orofaringe, cujo resultado foi positivo. Iniciou penicilina cristalina sódica 400000 U/kg e clindamicina 50 mg/kg.

A telerradiografia de tórax à entrada revelou a presença de infiltrado intersticial bilateral e derrame pleural bilateral.

Em D1, por depressão respiratória, necessitou de ventilação invasiva e por hipotensão refratária à fluidoterapia iniciou perfusão de adrenalina que manteve até D5. Após suspensão, manteve-se hemodinamicamente estável com valores de pressão arterial adequados à idade.

Verificou-se resolução analítica da lesão renal aguda a D6.

Em D6 foi extubado e manteve-se com oxigenoterapia por óculos nasais até D8, altura em que foi feito o desmame do oxigénio suplementar.

Repetiu telerradiograma de tórax a D8 que demonstrou melhoria franca, com pulmão arejado bilateralmente e já sem derrame pleural.

Durante o internamento realizou ecocardiogramas seriados que mostraram boa contractilidade cardíaca e derrame pericárdico mínimo.

Devido à melhoria franca do quadro clínico, foi transferido em D8 para a Unidade de Infeciologia Pediátrica.

Em D9 suspendeu clindamicina, mantendo antibioterapia com penicilina.

Por agravamento clínico, repetiu telerradiografia de tórax em D11 que mostrou derrame pleural bilateral, mais marcado à esquerda e aparente aumento do índice cardiotorácico.

Laboratorialmente, detetou-se agravamento dos parâmetros inflamatórios, embora em apirexia. Foram repetidas hemoculturas que posteriormente se revelaram negativas.

Por instabilidade clínica com prostração progressiva, sinais de dificuldade respiratória, taquicardia persistente e má perfusão periférica foi transferido novamente para a UCIPED em D11.

Na UCIPED reiniciou clindamicina e iniciou vancomicina.

Reiniciou oxigenoterapia por óculos nasais a 0,5 L/minuto.

Realizou ecocardiograma em D12 que revelou tamponamento cardíaco e, assim sendo, iniciou prednisolona e realizou pericardiocentese, com saída de líquido hemático em grande quantidade. Repetiu ecocardiograma, com melhoria e sem sinais de derrame. A pesquisa de *Streptococcus* no líquido pericárdico foi negativa.

Em D12, por aumento do derrame pleural foi colocado dreno torácico bilateralmente com saída de líquido sero-hemático, fibrinoso, com pH de 7,30 e glicose de 60 mg/dL. Em D13 é retirado o dreno torácico direito e em D16 o esquerdo.

Manteve-se apirético e com descida dos parâmetros inflamatórios ao longo do internamento. A função renal manteve-se estável.

Após melhoria clínica foi transferido para a enfermaria em D18.

Ao longo do internamento observou-se melhoria do quadro clínico, encontrando-se progressivamente mais vígil, colaborante e reativo. Apresentava-se emagrecido, com os olhos encovados e com marcada diminuição da massa muscular. Manteve-se sem sinais de dificuldade respiratória, apirético e hemodinamicamente estável. Tolerou progressivamente a alimentação oral e manteve diurese e trânsito intestinal espontâneo e regular.

No total cumpriu 3 semanas de penicilina e clindamicina e 8 dias de vancomicina.

A D27 apresentava-se com bom estado geral, Glasgow de 15 e colaborante, embora emagrecido. As mucosas estavam hidratadas, mas ainda descoradas. Sem cianose e sem queixas álgicas. Auscultação pulmonar e cardíaca sem alterações aparentes. Abdómen mole e depressível, indolor à palpação. Não apresentava sinais de discrasia hemorrágica ou exantemas.

A avaliação analítica à data da alta encontra-se descrita na tabela 2.

Hemoglobina	9,1	Plaquetas	793 000
Hematócrito	28,3	VS	109
VGM	79,6	PCR	6,12
HGM	25,5	APTT	71,7
Leucócitos	1266	TP / INR	16 / 1,37
Neutrófilos	49,9%	Ureia / Creatinina	23 / 0,25
Linfócitos	39,2%	Sódio	141
Eosinófilos	1,4%	Potássio	5,0
Basófilos	0,7%	LDH	281
Monócitos	8,8%	CK	42
Tabela 2: Avaliação laboratorial na alta			

Tem alta para o domicílio a D27, com o diagnóstico de Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico por *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A, com derrame pleural e pericárdico.

Discussão

Apesar de rara, a Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico apresenta, ainda, uma elevada taxa de mortalidade.^[8] O diagnóstico precoce é fundamental de forma a garantir que o tratamento é iniciado o mais cedo possível. A dificuldade diagnóstica prende-se com a falta de especificidade e de sensibilidade dos sinais e sintomas que os doentes, em especial os doentes pediátricos, apresentam. Além disso, a evolução da doença ocorre de forma rápida, em poucas horas, o que dificulta ainda mais o diagnóstico atempado. Desta forma, é necessário um elevado índice de suspeição de forma a identificar estes doentes o mais rapidamente possível.^[13]

No caso clínico descrito, a evolução do quadro clínico, desde o início da febre até à instabilidade hemodinâmica, deu-se em menos de dois dias. Neste caso, apesar da criança não ter sintomatologia orofaríngea ou sinais de infeção cutânea, o contexto epidemiológico de escarlatina no infantário e odinofagia do pai podem levantar a suspeita de se tratar de uma infeção por *Streptococcus* do Grupo A. Além disso, o teste rápido de deteção de antígeno na orofaringe foi positivo e suportou a hipótese diagnóstica.

Mais tarde, o doente veio a cumprir critérios diagnósticos uma vez que tinha uma hemocultura positiva e apresentava hipotensão, coagulopatia, lesão renal aguda e ARDS.^[10]

Na UCIPED do HSM, o doente iniciou terapêutica com penicilina e clindamicina endovenosas, sendo esta a terapia recomendada para o tratamento da SCTE. Foi realizada fluidoterapia e em D1 necessitou de perfusão de adrenalina por hipotensão refratária aos fluidos. Além disso, foi feita oxigenoterapia ao longo dos dois internamentos na UCIPED e foi necessário suporte ventilatório invasivo no primeiro internamento.

Apesar da duração da antibioterapia não ser consensual, alguns estudos defendem o uso de penicilina durante 10 a 14 dias associada a clindamicina durante os primeiros 3 dias de tratamento.^{[21] [22]} Neste caso, devido à gravidade clínica do doente, a terapia antibiótica teve uma duração mais prolongada, tendo realizado 3 semanas de penicilina e clindamicina. Iniciou vancomicina em D11, altura em que houve agravamento clínico e laboratorial, que cumpriu durante 8 dias. A necessidade de se ter iniciado este último antibiótico prende-se com a possibilidade do agravamento do quadro clínico ter sido causado por infeção nosocomial associada ao cateter.

O doente iniciou terapia com prednisolona em D12 de internamento quando se verificou agravamento e complicação do quadro clínico com derrame pleural e derrame pericárdico.

Apesar da infeção pelo vírus Varicela-Zoster ser um fator de risco e fator de mau prognóstico para a SCTE na população pediátrica, a OMS não recomenda a administração da vacina contra esta doença (excepto nos grupos de risco). Caso a taxa de vacinação seja inferior a 80%, pode ocorrer o desvio da doença para idades mais avançadas, nas quais o risco de complicações é maior.^[27] Então, é necessário um maior índice de suspeição e uma vigilância mais apertada dos doentes com SCTE que tiveram infeção com varicela nas semanas anteriores ao diagnóstico.^[5]

Em conclusão, o mais importante parece ser o diagnóstico e início de terapêutica o mais cedo possível. É importante ter em conta que, como já referido anteriormente, os critérios de diagnóstico desta síndrome foram desenvolvidos a partir de estudos em adultos e o que o quadro clínico em crianças pode desenvolver-se de forma relativamente diferente. Por isso, é importante pensar-se nesta síndrome quando observamos uma criança com quadro sugestivo ou com infeção documentada por *Streptococcus* do grupo A. As terapêuticas de que dispomos hoje em dia, para além da terapia de suporte e da antibioterapia, são as imunoglobulinas, no entanto a evidência ainda não é forte o suficiente para que o seu uso seja feito de forma regular. Novos estudos estão a ser desenvolvidos de forma a que, num futuro próximo, possamos ter mais “armas” contra esta síndrome de forma a diminuir a mortalidade e morbilidade elevadíssima que ainda se verifica nestes doentes.^{[15][17]}

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Doutora Bárbara Matos Águas por me ter orientado e ajudado ao longo da realização do meu trabalho final de mestrado. Além disso, agradecer à equipa do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria por me terem facilitado o acesso à informação clínica necessária à realização deste trabalho.

Bibliografia

- [1] E. Lappin e A. J. Ferguson, "Gram-positive toxic shock syndromes," *Lancet*, 2009.
- [2] C. Yu-Yu, H. Yhu-Chering e L. Tzou-Yien, "Toxic Shock Syndrome in Children. Epidemiology, Pathogenesis and Management," *Pediatric Drugs*, 2005.
- [3] D. L. Stevens, "Streptococcal Toxic-Shock Syndrome: Spectrum of Disease, Pathogenesis, and New Concepts in Treatment," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 1, 1995.
- [4] M. Kotb, A. Norrby-Teglund, A. Mcgeer, H. El-Sherbini, M. T. Dorak, A. Khurshid, K. Green, J. Peeples, J. Wade, G. Thomson, B. Schawartz e D. E. Low, "An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections," *Nature Medicina*, vol. 8, 2002.
- [5] M. Imohl, M. V. Linden, R. R. Reinert e K. Ritter, "Invasive group A streptococcal disease and association with varicella in Germany, 1996-2009," *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2011.
- [6] J. S. Caetano, P. Neto, M. C. Alves e F. Rodrigues, "Doença Invasiva por Streptococcus Pyogenes num Hospital Pediátrico - 1996-2009," *Acta Médica Portuguesa*, vol. 23, 2010.
- [7] J. P. Burnhan e M. H. Kollef, "Understanding Toxic Shock Syndrome," *Intensive Care Medicine*, 2015.
- [8] V. K. Dhawan, "Pediatric Toxic Shock Syndrome Overview of Pediatric TSS," 13 Abril 2018. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/969239-overview#a10>. [Acedido em 8 Abril 2019].
- [9] C. Nelson, "Early Recognition and Treatment of Staphylococcal and Streptococcal Toxic Shock," *Elsevier*, 2014.
- [10] T. W. G. o. S. S. Infections, "Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome," *JAMA*, vol. 269, 20 Janeiro 1993.
- [11] A. Rodríguez-Nuñez e S. Dosil-Gallardo, "Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units," *European Journal of Pediatrics*, 2011.
- [12] S. Nóbrega, C. Gouveia e M. J. Brito, "Doença estreptocócica invasiva grave - doença emergente?," *Acta Médica Portuguesa*, 2012.
- [13] A. L. Wilkins, A. C. Steer, P. R. Smeesters e N. Curtis, "Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment," *Elsevier*, 2017.
- [14] V. Krishna, S. Sankaranarayan, R. P. Sivaraman e K. Prabakaran, "Streptococcal Toxic Shock Syndrome," *Indian Journal of Pediatrics*, 2014.
- [15] M. Gottlieb, B. Long e A. Koyfman, "The evaluation and management of toxic shock syndrome in the emergency department: a review of the literature," *Elsevier*, vol. 54, 2018.
- [16] T. Pontes e H. Antunes, "Choque tóxico por Streptococcus Beta Hemolítico do Grupo A," *Acta Médica Portuguesa*, 2004.

- [17] D. E. Low, "Toxic Shock Syndrome. Major advances in Pathogenesis, But Not Treatment," *Crit Care Clin* 29 651-675, 2013.
- [18] Kimberlin, D. W.; Brady, M. T.; Jackson, M. A.; Long, S. S., "Group A streptococcal infections," em *Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases*, 2018.
- [19] J. R. Carapetis, P. Jacoby, K. Carville, S.-J. J. Ang, N. Curtis e R. Andrews, "Effectiveness of Clindamycin and Intravenous Immunoglobulin, and Risk of Disease in Contacts, in Invasive Group A Streptococcal Infections," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 59, nº 3, 15 abril 2014.
- [20] N. Curtis, "Toxic shock syndrome: under-recognised and under-treated?," *BMJ*, 2014.
- [21] D. McCracken, *Guidelines for the Treatment of Necrotizing Fasciitis and Streptococcal Toxic Shock Syndrome*, Antibiotic Subcommittee at Mount Sinai Hospital, 1998.
- [22] M. Schmitz, X. Roux, B. Huttner e J. Pugin, "Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit," *Annals of Intensive Care*, 2018.
- [23] Vergis, Nikhil; Gorard, David A., "Toxic shock syndrome responsive to steroids," *Journal of Medical Case Reports*, 2007.
- [24] J. K. Todd, M. Ressler, S. A. Caston, B. H. Todd e A. M. Wiesenthal, "Corticosteroid Therapy for Patients With Toxic Shock Syndrome," vol. 252, nº 24, 28 Dec 1984.
- [25] W. J. Brummelhuis, J. A. Joles, J. Stam e e. al., "Biological and technical considerations regarding the removal of bacteriotoxins in sepsis with emphasis on toxic shock syndrome toxin 1," *SHOCK*, 2012.
- [26] Strom, Mark A.; Hsu, Derek Y.; Silverberg, Jonathan I., "Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA," *Microbiology and Immunology*, 2017.
- [27] Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, "Recomendações Sobre a Vacinação Contra a Varicela," *Acta Médica Portuguesa*, 2018.